

This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
**Image Problem Mailbox.**

## PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11) Publication number: **63033396 A**(43) Date of publication of application: **13.02.88**

(51) Int. Cl

**C07K 5/06  
A23L 1/236  
C07K 1/00**(21) Application number: **61175568**(22) Date of filing: **28.07.86**(71) Applicant: **TOSOH CORP**(72) Inventor: **WAKAMATSU HIDETOSHI  
IRINO SHIGETETSU  
HARADA TSUNEO  
TOKUDA AKIRA  
KOYAMA KIYOTAKA**(54) **PRODUCTION OF NOVEL****ALPHA-L-ASPARTYL-L-PHENYLALANINE  
METHYL ESTER HAVING IMPROVED  
SOLUBILITY**

## (57) Abstract:

PURPOSE: To industrially and advantageously obtain the titled compound useful as a sweetener, etc., having improved solubility, by passing wet crystals of  $\alpha$ -L-aspartyl-L-phenylalanine methyl ester through a region of specific water content at a specific temperature under normal pressure for drying.

CONSTITUTION: Wet crystals of  $\alpha$ -L-aspartyl-L-phenylalanine methyl ester (Aspartame) are subjected to solid-liquid separation with a centrifugal separator, passed through a screen, and granulated with

a granulation machine. Then the granules are passed through a region of 5W15% based on the weight of wet crystals of  $\alpha$ -L-aspartyl-L-phenylalanine methyl ester, water content at 250°C temperature under normal pressure for drying to afford the aimed compound. The diameter of the granules is desirably within the range of 0.1W10.0mm.

COPYRIGHT: (C)1988,JPO&amp;Japio

## ⑫ 公開特許公報(A)

昭63-33396

⑤ Int. Cl.<sup>4</sup>

識別記号

庁内整理番号

⑬ 公開 昭和63年(1988)2月13日

C 07 K 5/06  
A 23 L 1/236  
C 07 K 1/00A-8318-4H  
C-2104-4B  
8318-4H

審査請求 未請求 発明の数 1 (全4頁)

⑭ 発明の名称 溶解性の改善された $\alpha$ -L-アスパルチル-L-フェニルアラニン  
メチルエステルの製造方法

⑯ 特 願 昭61-175568

⑰ 出 願 昭61(1986)7月28日

⑱ 発 明 者	若 松	英 敏	山口県新南陽市大字富田2575番地
⑱ 発 明 者	入 野	滋 哲	山口県熊毛郡平生町大字平生村288番地
⑱ 発 明 者	原 田	恒 夫	山口県新南陽市大字福川1774番地の14
⑱ 発 明 者	徳 田	昭	山口県新南陽市政所4丁目6番1号
⑱ 発 明 者	小 山	清 孝	山口県光市虹ヶ丘7丁目15番12号
⑱ 出 願 人	東洋曹達工業株式会社		山口県新南陽市大字富田4560番地

## 明 細 書

## 1 発明の名称

溶解性の改善された $\alpha$ -L-アスパルチル-L-フェニルアラニンメチルエステルの製造方法

## 2 特許請求の範囲

1)  $\alpha$ -L-アスパルチル-L-フェニルアラニンメチルエステルの結晶を乾燥して乾燥された $\alpha$ -L-アスパルチル-L-フェニルアラニンメチルエステルを製造する方法において、水分含量が $\alpha$ -L-アスパルチル-L-フェニルアラニンメチルエステル結晶重量基準で5~15%の領域を常圧下50℃以下の温度で通過させることを特徴とする溶解性の改善された、 $\alpha$ -L-アスパルチル-L-フェニルアラニンメチルエステルの製造方法。

2)  $\alpha$ -L-アスパルチル-L-フェニルアラニンメチルエステルの結晶が造粒機により造粒されたものである特許請求の範囲第1項記載の製造方法。

3) 造粒機の径が、0.1~10.0mmである特許請求の範囲第2項記載の製造方法。

4)  $\alpha$ -L-アスパルチル-L-フェニルアラニンメチルエステルの結晶が、造粒機で処理されていないものである特許請求の範囲第1項記載の製造方法。

## 3 発明の詳細な説明

## 〔産業上の利用分野〕

本発明は、溶解性の改善された $\alpha$ -L-アスパルチル-L-フェニルアラニンメチルエステル(以下、アスパルテムと記載する。)を製造する方法に関するものである。

## 〔従来の技術〕

従来、溶解性の改善されたアスパルテムを得

るために、種々の方法が試みられてきた。例えば、溶解度の高い賦形剤と共に、顆粒化する、賦形剤と崩壊剤の組合せにより崩壊錠剤化する、又、発泡剤と中和剤の組合せにより発泡錠剤化する等がある。また他にアスパルテームⅡ型結晶に特定量の加水を行い、混練混合後、造粒して乾燥する方法等が知られている。(特開昭59-95862) アスパルテーム結晶には、Ⅰ型及びⅡ型という2種類の結晶型が存在することが知られている(特開昭59-172444及び特開昭60-37949)。Ⅱ型結晶は、Ⅰ型結晶と比較して、吸湿性が少なく、保存安定性も良いため、Ⅱ型結晶の製造方法は、多く研究されてきた。しかし、Ⅰ型結晶に着目した研究はほとんどなされていない。

〔発明が解決しようとする問題点〕

アスパルテームは水に対する分散性及び溶解性があまり良くない。食品の利用において、アスパルテームの分散、溶解性が悪いと、溶解するときには凝集玉を生じて、溶解操作等が困難となり時間

もかかってしまう。

従来法では、一旦、水に溶解し、又は、スラリー化したりするため、操作面、工程管理面及びエネルギー・コスト面で問題がある。また、アスパルテームを溶解度向上のために他の物質と混合すると、用途によっては、その物質の混在が問題となる場合もあるので、溶解性のよい高純度アスパルテームに対する要望が強い。

本発明者らの研究によれば、アスパルテームの前述した二つの結晶型のうち、溶解性についてはⅠ型の方がⅡ型よりむしろはるかに優れている。アスパルテームの両結晶型を工業的な方法で乾燥すると得られる製品は通常Ⅰ型結晶とⅡ型結晶の混合物となる。従って、実質上Ⅱ型結晶を含まない、又は、その含有量の少ないⅠ型のアスパルテームの工業的製造法を開発することのもまた一つの重要な技術的課題である。

〔問題点を解決するための手段及び作用〕

本発明はα-ラーアスパルチル-ラーフェニルアラニンメチルエステルの両結晶を乾燥して乾燥

されたα-ラーアスパルチル-ラーフェニルアラニンメチルエステルを製造する方法において、水分含量がα-ラーアスパルチル-ラーフェニルアラニンメチルエステル両結晶重量基準で5~15%の領域を露圧下50℃以下の温度で通過させることを特徴とする溶解性の改善された、α-ラーアスパルチル-ラーフェニルアラニンメチルエステルの製造方法を提供するものである。

本発明の方法において、溶解性の改善されたアスパルテームを製造する際に原料として使用する両アスパルテーム結晶は、いかなる晶析方法及び分離方法を用いて製造されてもよく両アスパルテーム結晶の製造法については、いっさい問わない。すなわち、本発明の方法で用いる両アスパルテーム結晶を得るためには適当な方法によりアスパルテームを結析させ、次いで固液分離を行って得ることができる。得られた両アスパルテーム結晶は、造粒機で処理しても、しなくてもよい。造粒機で処理する場合は、押出し造粒、圧縮造粒等、どのタイプの造粒機を使用してもよい。両アスパルテ

ーム結晶を押出し造粒機を用いて押出し処理する場合、0.1~10、0mm径のスクリーンを通過させることにより円柱状の造粒物を得ることができる。しかし好ましくは、0.5~5mm径、さらに好ましくは、2.0~4.0mm径のスクリーンを通過させる方がよい。

本発明の方法による両アスパルテーム結晶の乾燥は、両結晶重量基準で水分5~15%の領域までは、乾燥温度等については格別の限定はない。

しかし、アスパルテームは、熱に対する安定性が弱く、高温で乾燥をおこなうと容易に一部、ジクトピペラジン誘導体となる。これは、無毒で安全ではあるが、甘味が無く、全体的には甘味のロスとなるので好ましくは、80℃未満で乾燥を行うのが望ましい。

アスパルテームは、いかなる乾燥方法を用いても、水分15%前後までは、溶解性の良い結晶型(Ⅰ型結晶)を保持していて、水分5~15%の領域でⅠ型からⅡ型への結晶形の転移が起る。そこで水分5~15%の領域をなるべく低い温度で、短

ましくは50℃以下で通過させるのが望ましい。

本発明の方法では乾燥方法(装置)について格別の限定はなく、慣用的方法例えば固定床での通気乾燥、流動床による乾燥などを用いることができる。

こうして、溶解性の良い(I型結晶)アスパルテーム乾燥品をうることができる。

〔実施例〕

実施例中I型比(I型とII型の合量に対するI型の比率)は、I型及びII型の標準試料を用いてその混合物を調製し、X線回折角(2θ)4.4°(I型)及び5.0°(II型)のそれぞれの特有ピークの強度比から検出線を作成し、各試料の強度比とこの検出線からその比率を求めた。

また実施例中APM結晶の溶解速度は、その粉末1gを温度20℃の蒸留水500cc中に投入、攪拌(マグネチックス・スレーラー、200r.p.m.)を継続して目視により完全溶解までの時間を測定した。

#### 実施例1

遠心分離機で固液分離して得た、湿アスパルテーム結晶(30kg、水分含量湿結晶基準で60.3%)を2mm径のスクリーンを通過させ、押出し造粒し、70℃の熱風を用いた流動乾燥機で水分15%まで乾燥を行った。引き続き熱風を50℃に下げ水分4.9%まで乾燥した後、再び熱風を70℃に上げ乾燥し、水分2.6%のアスパルテーム乾燥品12.3kgを得た。

一方比較のため、この製造穀物(30kg)を70℃の熱風を用いた流動乾燥機で水分2.0%まで乾燥を行った(12.2kg、比較例1)。

表1

製品の溶解性及びI型結晶の比率 実施例又は比較例の番号	溶解性(分)	I型比(%)
実施例1	5~6	98
比較例1	13~14	25

#### 実施例2~5

上記で得られた湿アスパルテーム造粒物(30kg)を50℃の熱風を用いた流動乾燥機で、水分含量14.5%まで乾燥し、熱風を70℃に上げ引き続き乾燥を行い水分2.0%のアスパルテーム乾燥物(12.2kg)を得た。

種々の水分含量での結果を以下に示す。

表2

実施例又は比較例の番号	50℃乾燥での最終水分含量(%)	70℃乾燥での最終水分含量(%)	溶解性(分)	I型比率(%)
実施例2	5.0	2.3	5~6	90
" 3	4.3	2.1	5~6	100
" 4	3.8	2.0	4~5	98
" 5	3.2	1.9	4~5	100
比較例2	14.5	2.0	13~14	60
" 3	10.1	1.9	15~16	51
" 4	8.2	2.1	14~15	64
" 5	6.0	2.3	7~8	78

〔発明の効果〕

以上の説明から明らかなように、本発明によれば、工程管理上並びにエネルギー・コスト上不利な操作あるいは、他の物質と混合すること無しに溶解性の良いI型結晶形のアスパルテームを得ることができる。

本発明の方法により得られる溶解性の改善されたアスパルテームは、清涼飲料水、卓上及びその他食品用甘味剤として広く有用である。

特許出願人 東洋曹達工業株式会社

手 続 補 正 書

昭和61年 9月10日

特許庁長官 黒田明雄殿

1 事件の表示

昭和61年特許願第 175568号

2 発明の名称

溶解性の改善されたα-L-アスパルチル-L-フェニルアラニンメチルエステルの製造方法

3 補正をする者

事件との関係 特許出願人

住所〒746 山口県新南陽市大字富田4560番地

名称 (330) 東洋曹達工業株式会社

代表者 山口 敏 明

(連絡先) 〒107 東京都港区赤坂1丁目7番7号(東曹ビル)

東洋曹達工業株式会社 特許情報部

電話番号(505)4471

4 補正命令の日付

自発補正



5 補正の対象

明細書の発明の詳細な説明の欄

5 補正の内容

(1) 明細書9頁3行の

「含量1.4、5%まで…」を

「含量3.2 ないし 5.0% まで…」

と訂正する。

(2) 明細書9頁4行の

「…水分2.0%の…」を

「…水分1.9 ないし 2.3% の…」

と訂正する。